Les Myorelaxants

Rappel anatomo-physiologique de la jonction neuro-musculaire

À l'arrivée du potentiel d'action au niveau des fibres terminales de la plaque motrice, une entrée de calcium, et une libération d'acétylcholine ont lieu.

L'acétylcholine diffuse alors à travers l'espace synaptique et atteint le récepteur nicotinique localisé sur la plaque motrice. L'interaction acétylcholine récepteur nicotinique entraîne une modification de la perméabilité de la plaque motrice et une augmentation en sodium et en potassium. Le mouvement du sodium se fait du milieu extracellulaire vers la cellule entraînant une dépolarisation de la membrane cellulaire. C'est le potentiel de la plaque motrice.

Cette entrée de sodium est suivie d'une sortie de potassium.

Si le potentiel de la plaque motrice est grand, la membrane musculaire est dépolarisée et l'influx est propagé à l'ensemble des fibres musculaires.

L'acétylcholine présente au niveau de la plaque motrice, disparaît sous le double effet d'une diffusion et une destruction enzymatique par l'acétylcholinestérase.

.

- Le blocage de la jonction neuromusculaire peut avoir lieu grâce à deux mécanismes :

- Blocage pharmacologique de l’agoniste acétylcholine par un antagoniste comme le curare.
- Blocage de la transmission par un excès d’agoniste dépolarisant comme la succinylcholine

Pharmacologie fondamentale des curarisants

– **Structure chimique**

- Les curarisants ont une structure chimique ressemblant à celle de l'acétylcholine. (configuration linéaire identique, ou par seulement l'existence d'azote quaternaire rendant ces produits faiblement liposolubles).
-

Pharmacocinétique des curarisants non dépolarisants

- **Tubocurarine, métocurine et gallamine** ne sont pas métabolisés.
- **Gallamine** est entièrement excrétée par le rein et son élimination dépend de la fonction rénale.
- **Tubocurarine ou métocurine** 50 – 60 % de la qtt injectée, est excrétées dans les urines humaines en 24 heures. Le restant est éliminé vraisemblablement par les voies biliaires pour la majeure partie.
- **Pancuronium:** éliminé prinicipalement par voie rénale.
- **Vécuronium** présente une courte durée d'action et manifeste peu d'effets cardio-vasculaires lors de son administration, tout en étant partiellement éliminé par les reins (seulement 15 % sont éliminés par les urines et 85 % par la bile).
- **Atracurium:** inactivé plutôt qu'éliminé par voie rénale ou hépatique.

Les curarisants dépolarisants

- La succinylcholine: durée d’action relativement brève (5-10 minutes), à cause d’une hydrolyse rapide par la pseudocholinestérase (butyrylcholinestérase), donc une petite fraction de la dose administrée atteint la jonction neuromusculaire.

1.Mécanisme d’action

- **Les curarisants non dépolarisants**

- Les antagonistes non dépolarisants (tubocurarine, pancuronium, gallamine, vécuronium, atracurium): blocage neuromusculaire réversible. Action à faibles doses au niveau du récepteur nicotinique par antagonisme compétitif avec l’acétylcholine.

- Cependant, des travaux récents font état du fait que des doses élevées de curarisants non dépolarisants, entraînent une obstruction des canaux ioniques des récepteurs. En effet, les curarisants en présence d’acétylcholine, seraient déplacés des récepteurs et pénétreraient dans les canaux ioniques et, en les obstruant, empêcheraient la poursuite de la dépolarisation. Ce mécanisme non compétitif affaiblit la transmission neuromusculaire, et diminue l’action des anticholinestérasiques dans l’antagonisme des curarisants non dépolarisants.

Curarisants dépolarisants

- Le mécanisme d'action est mixte, pré et post synaptique.
- Dans une première phase, le suxaméthonium, par analogie structurale avec l'acétylcholine, entraîne une paralysie par dépolarisation de la plaque motrice, en conjuguant des effets cholinomimétiques directes et par une libération massive d'acétylcholine par une stimulation des récepteurs présynaptiques. La transmission neuromusculaire est alors bloquée par une dépolarisation prolongée durant quelques minutes. Cette dépolarisation d'apparition précoce et de courte durée est dite bloc de phase I (bloc de dépolarisation).
- Une deuxième phase suit la première, elle se caractérise par un bloc non dépolarisant, mais qui serait du soit à une désensibilisation des récepteurs post synaptiques soit, au blocage des récepteurs cholinergiques présynaptiques de l'extrémité nerveuse, elle est dite bloc de phase II (bloc de désensibilisation) : entendre par la, désensibilisation de la membrane à l'action de l'acétylcholine).

Comparaison entre curarisant non dépolarisant (tubocurarine) et curarisant dépolarisant (succinylcholine)

	Tubocurarine	Succinylcholine	
		Phase I	Phase II
Administration de tubocurarine	Additif	Antagoniste	Augmenté
Administration de succinylcholine	Antagoniste	Additif	Augmenté
Effet de la néostigmine	Antagoniste	Augmenté	Antagoniste
Effet exitateur initial sur le muscle squelettique	Nul	Fasciculations	Nul
Facilitation post-tétanique	Oui	Non	Oui
Temps de récupération	30 – 60 min	4 – 8 min	> 20 min
Dans ce tableau a double entrée, les effets mentionnées sont les résultats des interactions entre médicaments d'une part, et des effets de ceux-ci sur les muscles squelettiques d'autre part.			

Pharmacologie clinique des curarisants

- **Buts de la curarisation**

- Trois objectifs :

- Myorelaxation pour permettre un acte opératoire, tout en évitant une profondeur d'anesthésie pouvant déprimer le système circulatoire.

- Permettre l'intubation endotrachéale dans de bonnes conditions.

- Chez les patients à grand risque circulatoire, en maintenant une profondeur d'anesthésie générale très légère.

- Les curarisants peuvent être aussi employés en soins intensifs dans le traitement du tétanos, dans un contexte de ventilation artificielle contrôlée, et pour diminuer les convulsions lors de traitements par électrochocs.

Effets sur le muscle squelettique

- **Curarisants non dépolarisants**

- Pendant l'anesthésie, l'administration IV (0,12 – 0,40 mg/kg) de tubocurarine cause une faiblesse musculaire. Les petits muscles et ceux qui sont capables de mouvements rapides (muscles oculaires, maxillaires) sont paralysés avant les gros muscles du tronc ou des membres, ensuite c'est la paralysie du muscle du diaphragme qui nécessite une assistance respiratoire artificielle.

- A l'arrêt de la tubocurarine, la récupération des fonctions musculaires se fait en sens inverse, avec le diaphragme regagnant sa fonction en premier. La dose de tubocurarine déjà citée permet un relâchement musculaire de 30 – 60 minutes.

- Pancuronium et vécuronium sont environ 6 fois plus puissants que la tubocurarine, atracurium est légèrement plus puissant que la tubocurarine.

Curarisants dépolarisants

- L'administration intraveineuse d e 0,5 – 1 mg/kg de succinylcholine entraîne des fasciculations transitoires au niveau du thorax et l'abdomen, qui sont atténuées par l'anesthésie générale.

- La paralysie touche les membres, la nuque, les jambes, et épargne les muscles de la face et du pharynx. Un relâchement du muscle diaphragmatique a lieu. Le début d'action de blocage neuromusculaire est rapide (dans la minute qui suit son administration), mais sa durée d'action est courte (5 – 10 minutes)

Effets sur le système nerveux autonome

Médicament	Effet sur le ganglion autonome	Effet sur les récepteurs cardiaques muscariniques	Effet sur la libération d'histamine
Succinylcholine	Stimule	Stimule	Léger
Tubocurarine	Bloque	Nul	Modéré
Gallamine	Nul	Bloque +++	Nul
Pancuronium	Nul	Bloque +++	Nul
Vécuronium	Nul	Nul	Nul
Atracurium	Nul	Nul	Léger
+++ : puissamment ++ : modérément			

Effets cardio- vasculaires

- Vécuronium a peu d'effets cardio-vasculaires.

- Tubocurarine produit une hypotension qui résulte d'une libération d'histamine et, à doses élevées, un effet ganglioplégique. La prémédication avec un antihistaminique diminue l'hypotension induite par la tubocurarine.

- Succinylcholine entraîne parfois des arythmies cardiaques, car elle stimule les récepteurs cholinergiques nicotiniques sympathiques et parasympathiques, ainsi que les récepteurs muscariniques du nœud sinusal cardiaque. L'administration d'atropine atténue les effets cardiaques.

Autres effets

- **Hyperkalémie** : parfois élévation de la kaliémie menaçant la fonction cardiaque (risque d'arrêt cardiaque). Les malades brûlés, les traumatismes, les péritonites, et les insuffisants rénaux sont particulièrement sensibles. Le mécanisme demeure inconnu.

Augmentation de la pression intraoculaire

- Avec la succinylcholine, cependant elle ne contre indique pas cette dernière dans les interventions ophtalmologiques en général (à l'exception de l'ouverture de la chambre antérieure de l'oeil).

Augmentation de la pression intragastrique

- La succinylcholine augmentent la pression gastrique dans un intervalle de 5 a 40 cm d'eau. Ce phénomène entraîne des vomissements, et risque d'aspiration du contenu gastrique avec passage dans les voies aériennes.

Douleurs musculaires

- Leur fréquence est de 0,2 a 8,9 % lors de l’emploi de succinylcholine. La douleur est liée aux contractions non synchrones (fasciculations) précèdent la paralysie musculaire.

Antidotes des curarisants non dépolarisants

- Les anticholinestérasiques néostigmine et pyridostigmine antagonisent les curarisants non dépolarisants, par augmentation de la disponibilité d'acétylcholine au niveau de la plaque motrice.

- Edrophonium antagonise le blocage neuromusculaire par inhibition de l'acétycholinestérase.

-

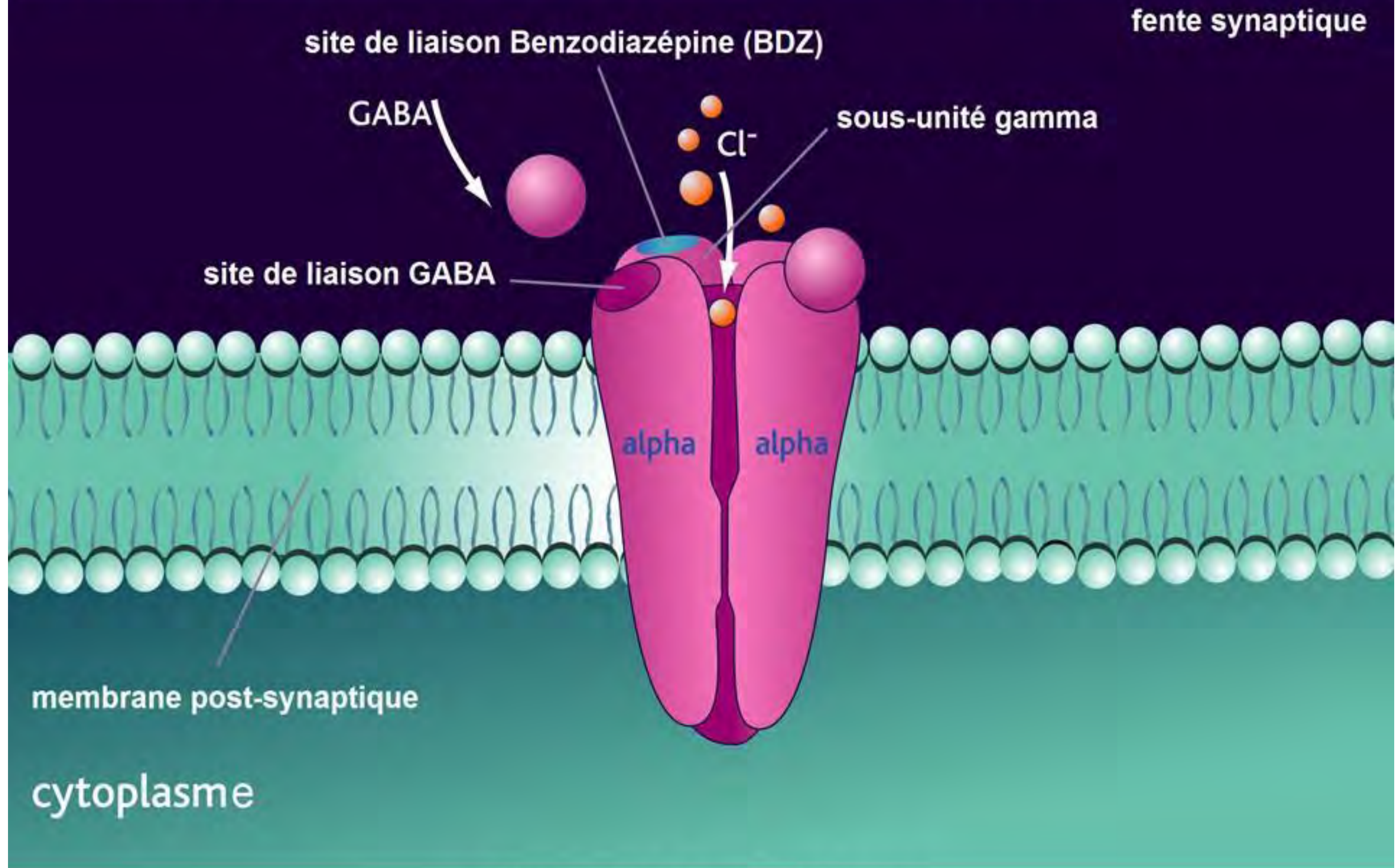
Myorelaxants non curarisants: antispastiques

- **Propriétés pharmacologiques**
- Ils sont utilisés pour diminuer les contractions musculaires pathologiques qui peuvent avoir deux origines :
- Les contractions réflexes à point de départ douloureux : que ce soit des lombo-sciatalgies, des atteintes ostéo-articulaires, et en général, les affections menant à des contractures musculaires.
- L'hypertonie spastique.

Diazépam

- C'est une benzodiazépines, facilite l'action du gamma-aminobutyric acid (GABA) au niveau du système nerveux central.
- Antispastique par un effet sur les GABA synaptiques, mais aussi par une action sur la moelle épinière.
- Utilisé en cas de spasticité de tout origine, incluant celle d'origine traumatique. Cependant les doses myorelaxantes sont plus élevées que les doses anxiolytiques, entraînant une sédation marquée gênante en cas de traitement ambulatoire.
-

Mécanisme d'action des benzodiazépines



Le diazépam est utilisé dans :

- anxiétés,
- crises d’angoisse,
- convulsions fébriles chez l’enfant,
- delirium tremens,
- états de mal épileptiques,
- inductions d’anesthésies générales,
- prémédications d’endoscopies,
- sevrages alcooliques,
- tétanos.

Les effets indésirables

- Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.

- **Effets indésirables neuro-psychiatriques**:
- · troubles de mémoire. Le risque augmentant proportionnellement à la dose,
- · troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation,
- · dépendance physique et psychique
- · sensations d'ivresse, maux de tête, difficulté à coordonner certains mouvements,
- · confusion, baisse de vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), insomnie, cauchemars, tension,
- · modifications de la libido.

- **Effets indésirables cutanés:** · éruptions cutanées, avec ou sans prurit.
- **Effets indésirables généraux:** faiblesse musculaire, fatigue.
- **Effets indésirables oculaires:** vision double.
- De très rares cas d'augmentation des enzymes du foie, ainsi que d'ictère.

Baclofène

- GABA mimétique. Il agit comme GABA agoniste au niveau des R.GABA du type B qui conduit à une diminution de l'entrée du calcium dans la terminaison présynaptique des fibres afférentes, pouvant aussi inhiber la libération de neurotransmetteurs au niveau cérébral et médullaire.
- Il possède en plus un effet analgésique dans les états de spasticité, grâce a l'inhibition de la libération de la substance P au niveau de la moelle épinière.

Baclofène

- GABA mimétique. Il agit comme GABA agoniste au niveau des récepteurs GABA du type B. L'activation du récepteur GABA du type B, conduirait à une diminution de l'entrée du calcium dans la terminaison présynaptique des fibres afférentes, pouvant aussi inhiber la libération de neurotransmetteurs au niveau cérébral et médullaire. Il possède en plus un effet analgésique dans les états de spasticité, grâce à l'inhibition de la libération de la substance P au niveau de la moelle épinière.

Utilisation thérapeutique du Baclofène

- Prise en charge des spasticités.
- Prise en charge de l'alcoolisme, après échec des autres traitements disponibles.

Effets indésirables du Baclofène

- Ils sont en général observés en début de traitement. Ils disparaissent lorsque le dosage est stabilisé depuis plusieurs jours.

- **Fréquemment** : sédation, somnolence, faiblesse et/ou douleurs musculaire, nausées.
- **Parfois** : sécheresse de la bouche, baisse de tension artérielle, vertiges, problèmes respiratoires, diarrhée, maux de tête, insomnies, confusion mentale, spasmophilie.
- **Rarement** : sentiment de bien-être ou — au contraire — état dépressif, manque d'équilibre, tremblements, troubles de la vue, hallucination et cauchemars.

Dantrolène

- Agit directement sur le muscle squelettique.
- Agit au niveau du muscle strié par une action sur le couple excitation-contraction de la fibre musculaire (interfère avec la libération de Ca, ion activateur de l'interaction actine-myosine).

Utilisation du Dantrolène

- Spasticité musculaire exemple sclérose en plaques.
- syndrome sérotoninergique,
- intoxication au 2,4-dinitrophénol.
- Il s'est avéré être le seul traitement curatif de l'hyperthermie maligne et il est également utilisé dans le syndrome malin des neuroleptiques.

Effets indésirables

- **Cerveau** : fréquents (troubles du langage et troubles visuels, dépression, confusion; hallucination, céphalées, insomnie, abaissement du seuil épileptogène, agitation ou inversement sédation empêchant la conduite). Quelques cas de dépression respiratoire (avec accès de dyspnée).
- **Système digestif**: anorexie, nausée, vomissements, crampes abdominales, diarrhée, cytolyse hépatique ou cholestase asymptomatique ou hépatite pouvant être sévère

Utilisations cliniques

- Les myorelaxants non curarisants sont indiqués dans les contractures à point de départ douloureux lors d'affections ostéo-articulaires (syndrome vertébral, torticolis). Ils sont généralement considérés comme inefficaces dans les contractures d'origine pyramidale.

- nadjatloumi@hotmail.fr
- 021 36 28 84